

THERAPIEVERGLEICHE BEI
CHRONISCH-AGGRESSIVER HEPATITIS

Rainer Fernandez - Mayer

1977

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.:268177

Aus der medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Oberföhring

Direktor: Chefarzt Dr. E. Kautzsch

Therapievergleiche bei chronisch-aggressiver Hepatitis

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rainer Fernandez-Mayer

aus

München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.N.ZÖLLNER
Dekan: Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 8.3.1977

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
II. Die Entstehung der deutschen Sprache - 1. Die germanische Sprache - 2. Die deutsche Sprache	2
III. Die deutsche Sprache im Mittelalter - 1. Die deutsche Sprache im 12. Jahrhundert - 2. Die deutsche Sprache im 13. Jahrhundert - 3. Die deutsche Sprache im 14. Jahrhundert - 4. Die deutsche Sprache im 15. Jahrhundert	3
IV. Die deutsche Sprache in der Neuzeit - 1. Die deutsche Sprache im 16. Jahrhundert - 2. Die deutsche Sprache im 17. Jahrhundert - 3. Die deutsche Sprache im 18. Jahrhundert - 4. Die deutsche Sprache im 19. Jahrhundert - 5. Die deutsche Sprache im 20. Jahrhundert	4
V. Die deutsche Sprache in der Gegenwart - 1. Die deutsche Sprache im 21. Jahrhundert - 2. Die deutsche Sprache im 22. Jahrhundert - 3. Die deutsche Sprache im 23. Jahrhundert - 4. Die deutsche Sprache im 24. Jahrhundert - 5. Die deutsche Sprache im 25. Jahrhundert	5
VI. Die deutsche Sprache in der Zukunft - 1. Die deutsche Sprache im 26. Jahrhundert - 2. Die deutsche Sprache im 27. Jahrhundert - 3. Die deutsche Sprache im 28. Jahrhundert - 4. Die deutsche Sprache im 29. Jahrhundert - 5. Die deutsche Sprache im 30. Jahrhundert	6



Meinen Eltern

in Dankbarkeit



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Die chronisch-aggressive Hepatitis - Abgrenzung und Definition	4
III. Therapie der chronisch-aggressiven Hepatitis	10
A. Unspezifische Basistherapie	11
B. Medikamentöse Therapie	12
IV. Therapievergleiche bei chronisch-aggressiver Hepatitis	17
a) Patientengut	17
b) Klinik	18
c) Behandlungsformen	19
d) Ergebnisse des Therapievergleichs	21
V. Zusammenfassung	28
Literaturverzeichnis	31
Danksagung	34
Lebenslauf	35

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Therapievergleiche bei chronisch aggressiver Hepatitis.

I. Einleitung.

Die großen Fortschritte, die die gesamte Medizin in den letzten 25 Jahren gemacht hat, haben uns auch in der Diagnostik der Leberkrankheit ein Stück weitergebracht. Während man früher neben der Bestimmung des Bilirubins lediglich über Labormethoden verfügte, die eine Veränderung in der Zusammensetzung der Serumproteine anzeigen - wie z.B. Blutkörperchensenkung, Takata-Reaktion, Thymoltrübungstest, Weltmann-Koagulationsband - und demzufolge bei verschiedensten Krankheiten positiv ausfallen, vermögen wir uns heute mit den modernen Bestimmungen der SGOT, SGPT, alk. Phosphatase, Serumelektrophorese etc. ein genaueres Bild über den Schweregrad des entstandenen Leberzellschadens zu machen.

Durch die routinemäßig angewendete Leberblindpunktion mit der Menghini-Nadel sind wir sogar in der Lage, eine pathologisch-anatomisch genau definierte Aussage über die Art und das Stadium der jeweiligen Leberkrankheit zu geben.

Im Schatten dieses Aufschwungs der Diagnostik steht die Entwicklung der Therapie. Dies gilt vor allem für die Virushepatitis und ihre Folgezustände, die das Thema dieser Arbeit darstellen. Es scheint zwar gelungen zu sein, mit bestimmten Passagen über menschliche Gewebeskulturen das Hepatitisvirus zu isolieren (2, 25), und es ist bekannt, daß das Virus enteral oder - im Falle der Serumhepatitis - parenteral aufgenommen wird,

um dann vornehmlich in der Leber disseminierte Nekrosen zu setzen; trotzdem ist es uns immer noch nicht möglich, diese erste akute Phase, das Stadium der Viruskrankheit, grundlegend zu beeinflussen, denn wir verfügen über keinerlei wirksame virizide Antibiotika. Außerdem ist es noch nicht möglich, den genauen Zeitpunkt der Virusinvasion aus dem Darm in die Leber zu bestimmen. Der die Krankheit anzeigende Ikterus tritt nachweislich erst auf, wenn bereits Transaminasenanstieg und histologische Veränderungen stattgefunden haben.

Da es somit gegen die eigentliche Infektionskrankheit noch keine kausale Therapie gibt, muss als derzeit wichtigste Aufgabe die Entwicklung von Behandlungsmethoden angesehen werden, mit denen der akute Leberschaden möglichst vollständig ausgeheilt wird und somit der Entwicklung der vielfältigen posthepatitischen Leberschäden Einhalt geboten wird.

Falls eine vollkommene Ausheilung - die grundsätzlich nur histologisch bewiesen werden kann - nicht zustande kommt, wobei als Ursachen vor allem eine besondere Virulenz der Erreger, geschwächte körperliche Kondition des Patienten und bereits bestehende andersartige Leberschäden in Betracht kommen, muß versucht werden, zumindest eine Progredienz zu verhindern oder - im Falle der chronisch aggressiven Hepatitis - das Fortschreiten zu bremsen und die einzelnen Schübe zu mildern.

Wenn man die Schätzungen KOMMERELS (16) zugrunde legt, nach denen die jährliche Zuwachsrate von chronischen Lebererkrankungen im Gefolge einer akuten Virushepatitis

für die Bundesrepublik Deutschland etwa 10.000 Fälle beträgt, kann die Bedeutung einer Therapie, die die Funktions- und Regenerationsfähigkeit der Leberzelle erhält bzw. verbessert, nicht hoch genug eingeschätzt werden.

II. Die chronisch aggressive Hepatitis - Abgrenzung und Definition.

Manche Autoren fassen unter dem Begriff "chronische Hepatitis" sämtliche Folgezustände der Virushepatitis zusammen (1, 30). Inzwischen fordert jedoch die Mehrzahl der diesbezüglichen Arbeiten eine strenge Trennung der echten chronischen Hepatitis von den verschiedenen Verlaufsformen der akuten Hepatitis (rezidivierende Hepatitis, protrahierte Hepatitis, cholangiolitische Hepatitis) und den funktionellen posthepatitischen Syndromen (posthepatitische Hyperbilirubinämie, Gallenwegsdyskinesien, posthepatitische Narbenleber). Auf Grund bioptischer Untersuchungen hat KALK 1947 als erster das Krankheitsbild der chronischen Hepatitis eingehend beschrieben (11). Er und seine Schule fassen die chronische Hepatitis als eine chronische interstitielle Entzündung auf, die grundsätzlich in eine Laennec'sche Zirrhose übergehen kann. Da es nur in knapp der Hälfte aller Fälle von chronischer Hepatitis gelingt, einen Kausalzusammenhang mit einer durchgemachten Virushepatitis zu konstruieren (7,8,12), führten MAGYAR (20) und WEPLER (31) unabhängig voneinander in Analogie zur primär chronischen Nephritis den Begriff der primär chronischen Hepatitis ein. Weil aber ein großer Prozentsatz der Virushepatitiden anikterisch verläuft (nach manchen Autoren über 60 %), kann im Grunde genommen eine von der akuten Virushepatitis ausgehende Ätiologie der chronischen Hepatitis nicht mehr stichhaltig angezweifelt werden.

Eine Wendung in der Beurteilung der chronischen Leberkrankheiten brachte 1956 die von MACKAY (18) aufgestellte Konzeption der lupoiden Hepatitis. Er wies bei dem schon 1950 von WALDENSTRÖM bei jungen Frauen beschriebenen Syndrom einer ätiologisch unklaren, mit extremer Hypergammaglobulinämie einhergehenden chronischen Leberkrankheit LE-Zellen nach. Pathologisch-anatomisch liegt diesem Syndrom eine aggressive (destruierende) chronische Hepatitis zugrunde, die meist zur Leberzirrhose führt. Auf Grund des gelungenen Antikörpernachweises gegen Lebergewebe wurde die lupoiden Hepatitis 1955 von JOSKE und KING (10) und 1956 von MACKAY, TAFT und COWLING (17) als Autoimmunkrankheit aufgefasst, deren auslösende Noxe unbekannt und wohl auch uneinheitlich ist. Es zeigt sich bald, daß die lupoiden Hepatitis nicht scharf von der chronischen Hepatitis abzugrenzen ist, und daß sie sich vor allem morphologisch nicht von einer aggressiven chronischen Hepatitis unterscheidet (5,9). Dennoch brachten die Hypothesen, welche die aggressive chronische Hepatitis als Autoimmunkrankheit ansehen, wichtige neue Impulse in die Erforschung der chronischen Hepatitis und überhaupt in die gesamte hepato-logische Forschung.

Inzwischen haben sich mehrere grundlegende Tatsachen ergeben, die wohl bald eine gewisse Ordnung in die Vielfalt der mit dem Begriff der chronischen Hepatitis verbundenen Hypothesen bringen werden. Diese Fortschritte sind vor allem den sich immer mehr durchsetzenden Leberpunktionsmethoden und der Auswertung der Punktatzylinder mittels verschiedener histochemischer Verfahren zu verdanken.

Aus dem umfassenden Schrifttum über die chronische Hepatitis lassen sich folgende Tatsachen zusammenfassen (26):

1. Die chronische Hepatitis kann eine Folgekrankheit der akuten Virushepatitis sein. Ein Kausalzusammenhang ist aber sehr oft nicht zu konstruieren.
2. Die chronische Hepatitis kann grundsätzlich zur Leberzirrhose führen. Über die Häufigkeit dieses Ereignisses bestehen große Divergenzen, die zum Teil in einer völlig verschiedenen Auffassung der Begriffe, im wesentlichen aber in dem oft symptomarmen Verlauf der präzirrhotischen Stadien zu suchen sind.
3. Die klinische Symptomatik ist kein verlässliches Kriterium für die Diagnose einer chronischen Hepatitis. Erst die Biopsie kann Klärung bringen.
4. Die Pathogenese der chronischen Hepatitis ist noch weitgehend unklar.

Bei der Definition der chronischen Hepatitis nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten ergaben sich gewisse Schwierigkeiten bei der Anwendung des klassischen Kriterien einer chronischen Entzündung (Proliferation von ortsständigen, gewebeeigenen mesenchymalen Zellen, von Kapillaren und von Bindegewebsfasern) auf die chronische Hepatitis: gerade die **a k u t e** Virushepatitis ist es nämlich, die mit der Aktivierung und Proliferation der Sinusendothelien bzw. Kupffer-schen Sternzellen, also von ortsständigen mesenchymalen Zellen, die chronischen Entzündungszeichen bietet. Selbst die periportalten Infiltrate der akuten Virushepatitis enthalten im frühen Stadium meist keine und später nur wenige Granulozyten, sondern bestehen über-

wiegend aus ortsständigen Rundzellen. Es kann aber vom praktisch diagnostischen Standpunkt nicht auf den Entzündungsbegriff mit seiner Unterteilung in eine akute und chronische Form als Vergleichsmaßstab verzichtet werden, auch wenn in diesem Fall der Begriff als solcher nicht scharf zu definieren ist und auch nicht recht zu befriedigen vermag.

Rein formal entspricht die periportale Entzündung, wie sie jede chronische Hepatitis aufweist, voll und ganz dem Begriff der chronischen, d.h. proliferierenden und granulierenden Entzündung, was für die Beurteilung des histologischen Schnittes von Bedeutung ist. Das periportale Ödem des akuten Stadiums wird stets durch eine Periportalfeldverbreiterung infolge Kollagenfaserzunahme abgelöst.

Schwierigkeiten in der histologischen Grenzziehung bereiten im allgemeinen nur jene Fälle, in denen der Übergang aus der akuten Virushepatitis verfolgt werden kann (6). Die Übergänge sind fließend und bei einzelnen akuten Virushepatitiden können die letzten entzündlichen Veränderungen bis zu einem Jahr bestehen bleiben. In solchen Fällen wird nach einem Jahr Verlaufsdauer die Grenze gezogen. Eine nach einem Jahr histologisch noch nicht abgeheilte Virushepatitis rechnet man zur chronisch persistierenden Hepatitis. Bei einer chronischen Hepatitis ohne nachweisbar vorausgehendes akutes Stadium erfolgt die Diagnose auf Grund rein morphologischer Kriterien.

Derzeit besteht weitgehende Einigkeit, die chronische Hepatitis anhand der Biopsiebefunde in zwei Hauptgruppen einzuteilen. Auch klinisch können diese Formen, vor allem hinsichtlich des Verlaufes und der Prognose, in vielen Fällen gut auseinandergehalten werden.

1. Die chronisch persistierende Hepatitis.

Sie ist ausgezeichnet durch eine periportale Entzündung, welche die Grenze zum Parenchym nie definitiv überschreitet und in der Regel nur eine geringe bis mäßige Ductulusproliferation und eine mäßige periportale Fibrose aufweist. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle leitet sich nachweisbar aus einer Virushepatitis ab (27). Die scharfe Abgrenzung gegen eine ausklingende Virushepatitis gelingt daher nicht immer. Die Prognose der chronisch persistierenden Hepatitis ist stets günstig; sie geht nicht in eine Zirrhose über (27), sondern die Parenchymstruktur bleibt auch nach monate- und jahrelanger Persistenz der Entzündung intakt. Dieser "Dornröschenschlaf" der Entzündung ist das entscheidende Merkmal der chronisch persistierenden Hepatitis (28).

2. Die chronisch aggressive Hepatitis.

(Chronisch progrediente Hepatitis, chronisch aktive Hepatitis).

Sie ist charakterisiert durch eine proliferierende Entzündung in den periportal Feldern mit Zerstörung der angrenzenden Läppchenperipherie, mit Ductulusproliferation und fibröser Verbreiterung der periportal Felder. Das intralobuläre Mesenchym ist am Krankheits-

prozeß durch eine mehr herdförmige Aktivierung und Proliferation der Sinusoid-Endothelien beteiligt. Für die Diagnose sind der histologische Befund und der Verlauf ausschlaggebend, wobei die chronisch aggressive Hepatitis - außer wenn sie zum Stillstand kommt - letzten Endes zur Zerstörung der normalen Parenchymstruktur, zum bindegewebigen Umbau und damit zur posthepatitischen Zirrhose führt.

1.1. Therapie der chronisch aggressiven Hepatitis.

Es muß - speziell bei der chronisch aggressiven Hepatitis - zwischen zwei Hauptgruppen der Therapie unterschieden werden: auf der einen Seite eine den geschädigten Zellstoffwechsel und damit auch die Funktions- und Regenerationsfähigkeit der kranken Leberzelle unterstützende und verbessernde, somit die Heilung fördernde Behandlung; auf der anderen Seite Methoden, die in erster Linie die Hemmung der Bindegewebsproliferation und die Unterdrückung von Immun- und Autoimmunreaktionen zum Ziel haben. Als Hauptvertreter der letzten Gruppe können die Corticosteroide bezeichnet werden; auch der Einsatz von Zytostatika und Immunsuppressoren bei der chronisch aggressiven Hepatitis - vor allem der lupoiden Art - (19) zielt in diese Richtung. Die Anwendung dieser tief in die gesamten physischen und teilweise auch psychischen Vorgänge eingreifenden Medikamente mit ihren zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen bleibt naturgemäß jenen Fällen vorbehalten, die auf die physiologischen Methoden der ersten Therapiegruppe keine Besserung zeigen und deren meist protrahierter Verlauf eine ausgeprägte Progressionsneigung erwarten läßt.

Von den erstgenannten physiologischen Methoden - um deren Effizienz es in dieser Arbeit geht - sollen im folgenden vor allem diejenigen kurz herausgegriffen werden, die beim "Therapievergleich bei chronisch aggressiver Hepatitis" mit einbezogen wurden. Man kann sie in eine unspezifische Basistherapie und in eine medikamentöse Therapie aufgliedern.

A. Unspezifische Basistherapie.

Als wichtigstes Basistherapeutikum bei Lebererkrankungen jeder Art kann nach wie vor die strenge Bettruhe angesehen werden. Im Liegen ist die Leberdurchblutung um etwa 30 % größer als im Sitzen oder Stehen.

Die Untersuchungen von NEUMAYR (21) zeigten, daß manche Hepatitiskranken eine verminderte Leberdurchblutung aufweisen. Da die Regeneration der Leberzellen eine ausreichende Durchblutung zur Voraussetzung hat, wird die Bettruhe wohl immer die Grundlage jeder Lebertherapie bleiben. Dies entspricht auch dem allgemeinen Prinzip, das für jedes erkrankte Organ Schonung für eine gewisse Zeit fordert. So zeigten auch klinische Beobachtungen, daß körperliche Anstrengungen den Hepatitisverlauf nicht nur ungünstig beeinflussten bzw. einen Wiederanstieg der Transaminasen verursachten, sondern auch zu fulminanter Hepatitis mit tödlichem Ausgang führten.

Diese Erfahrungen und Auffassungen sind auf Grund der vielzitierten Untersuchungen von CHALMERS et al. (4) etwas ins Wanken geraten, wonach frühzeitiges Aufstehen und körperliche Belastung eher von einer Verkürzung der Heilungsdauer gefolgt war. Es darf aber nicht übersehen werden, daß diese Untersuchungen an jungen, bisher vollkommen gesunden, optimal ernährten und körperlich trainierten Soldaten durchgeführt wurden und es sich außerdem um eine relativ leichte Epidemie mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 30 Tagen und einer Letalität von 0,2 % handelte.

Neben der Bettruhe ist die Anwendung von feuchter Wärme in Form von Wickeln auf die Lebergegend eine der ältesten Behandlungsmaßnahmen bei Leberkranken.

Ob sie wirklich zu einer Erhöhung der Leberdurchblutung führt, ist nicht sicher erwiesen und wird von einigen Untersuchungen in Frage gestellt. Zweifellos empfinden aber die meisten Patienten bei Anwendung von feuchter Wärme eine subjektive Erleichterung ihrer Oberbauchbeschwerden, welche allein schon eine Beibehaltung der Leberwickel rechtfertigt.

Bei der Diät hatte sich über längere Zeit eine aus viel Eiweiß und wenig Fett bestehende Kostform durchgesetzt. Die Forderung nach einer an Kohlehydraten reichen Leberdiät beruhte auf der allgemeinen Vorstellung, daß die normale Funktion der Leberzelle von ihrem ausreichend großen Glykogengehalt abgängig sei. Es ist aber nicht erwiesen, daß durch eine besonders kohlehydratreiche Kost die Einlagerung von Glykogen in die Leberzelle verbessert werden kann; vielmehr fand sich die Leberzellverfettung bei überreichlicher Kohlehydratzufuhr stärker ausgeprägt als bei fettreicher Kost. Daher stellen die Kohlehydrate vorwiegend Kalorienträger dar, deren tägliche Menge sich nach dem Energiebedarf richtet, wobei 180 bis 220 g/die als ausreichend angesehen werden können.

B. Medikamentöse Therapie.

Im folgenden sollen nur die in diesem "Therapievergleich bei chronisch aggressiver Hepatitis" verwendeten Medikamente herausgestellt werden. Da in der Leber sich eine ungeheure Anzahl von Stoffwechselschritten abspielt, gibt es eine entsprechend große Anzahl von Medikamenten, die irgendeinen dieser Vorgänge unterstützen sollen oder selbst das Substrat einer Reaktion darstellen.

Außenseiter empfahlen sogar für die Therapie der akuten Virushepatitis Schafsläuse, Bockbier, Eigenharn, Eisswasserklysmen und Sauerkrautsaft.

In der vorliegenden Arbeit soll nun im Hinblick auf die chronisch aggressive Hepatitis die therapeutische Effizienz einer Stoffgruppe geprüft werden, die bei anderen Krankheiten (Fettstoffwechselstörungen, akute Hepatitis) längst den Beweis ihrer Wirksamkeit erbracht hat: der essentiellen Phospholipide.

Die essentiellen Phospholipide (im folgenden als EPL-Substanz bezeichnet) finden etwa seit 1957 Anwendung in der Therapie verschiedener Krankheiten. Zunächst lag der Schwerpunkt bei der Behandlung von Störungen des Fettstoffwechsels, wie Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie und der daraus entstehenden Atherosklerose.

Anfangs der sechziger Jahre begann man dann, der Bedeutung der EPL-Substanz für den Stoffwechsel der gesunden und vor allem der geschädigten Leber erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Bei der im Therapievergleich angewandten EPL-Substanz handelt es sich um eine hochgereinigte Cholinphospholipidfraktion aus der Sojabohne. Sie entspricht weitgehend den körpereigenen Cholinphospholipiden und zeichnet sich durch einen besonders hohen Bestand an hoch-ungesättigten Fettsäuren aus. Die wichtigste dieser vom Körper nicht synthetisierbaren essentiellen Fettsäuren ist die Linolsäure, die etwa 70 % der Fettsäuren in der EPL-Substanz ausmacht. Dazu kommen noch die dreifach ungesättigte Linolen- und die einfach ungesättigte Ölsäure. Dabei ist es von entscheidender pharmakologischer

Bedeutung, daß diese essentiellen Fettsäuren ein unmittelbarer Bestandteil des Cholin-Phospholipidmoleküls sind. Ein simples Gemisch von Phospholipiden und essentiellen Fettsäuren ist keine EPL-Substanz - weder chemisch noch pharmakodynamisch. Durch ausgedehnte Tierversuche mit extrem hohen Dosen der EPL-Substanz konnte eine toxische Wirkung des Präparates mit Sicherheit ausgeschlossen werden (23).

Durch ihr sowohl hydrophiles (Cholin) wie auch lipophiles (Fettsäuren) Verhalten wirken die essentiellen Phospholipide als Emulgatoren. Sie tauchen auch beim völligen Fehlen von Galle rasch im Blut auf.

Einmal im Blut angelangt, greift die EPL-Substanz kausal in den Fettstoffwechsel ein. Sie vermittelt die Umhüllung der aus der Nahrung resorbierten Fettröpfchen mit einem Proteinmantel, beschleunigt den Ablauf der Fettverdauung und damit die Fettklärung des Serums. Nach Angaben von BYERS und FRIEDMAN wird sogar bereits in die Gefäßwände eingelagertes Cholesterin wieder herausgelöst.

Neben dieser zentralen Stellung im Stoffwechsel der Neutralfette spielen die Essentiellen Phospholipide eine noch wichtigere Rolle im Energiehaushalt der einzelnen Zelle auf ultrastruktureller Ebene. Sie fixieren die für die innere Atmung wichtigen Enzyme an die Mitochondrien und halten auf diese Weise die Koppelung der Oxydation an die Phosphorylierung aufrecht.

Diese seine Behauptung konnte PETRUSHKA mit einem sehr eleganten Versuch beweisen (22): er gab zu einer Mitochondriensuspension Schlangengift, dessen toxische Wirkung in der Entkoppelung und schließlich Aufhebung der Zellatmung besteht. Durch rechtzeitiges Zugeben

von EPL-Substanz konnte dieser Effekt mit Sicherheit vermieden werden.

Die essentiellen Phospholipide vermögen daneben noch reversibel Sauerstoff anzulagern und in aktivierter Form wieder abzugeben (14). Sie verhelfen somit zu einer besseren Sauerstoffutilisation, unterstützen damit also gerade den Vorgang, der bei der kranken Leber empfindlich beeinträchtigt ist und von der Basistherapie mit durchblutungsfördernden Maßnahmen zu verbessern versucht wird. Die EPL-Substanz beansprucht bei ihrer Verwertung durch die Leber kaum Energie; die Cholin-Phosphoverbindung stellt sogar einen wesentlichen Energiespeicher dar (13).

Die in der Leber ablaufende körpereigene Cholinphospholipidsynthese ist energieverbrauchend und recht stör-anfällig. Vor allem bei der chronischen Hepatitis und der Zirrhose kommt es daher zu einer Verminderung der Serum-Phospholipide bis auf die Hälfte der Normalwerte. Die Unfähigkeit zur Synthese des Cholinphospholipidmoleküls ist es auch, die für die therapeutischen Mißerfolge bei Verabreichung von sogenannten lipotropen Substanzen - Methionin, Inosit, Cholin - verantwortlich zu machen sein dürfte (24).

Im Tierversuch konnte mit enzymhistotopographischen Methoden bei gesunden Versuchstieren nach alleiniger EPL-Zufuhr eine deutliche Zunahme der intrazellulären Aktivität der beiden Leberzellphosphatasen beobachtet werden, was als eine Steigerung der Leberzellfunktion gedeutet wurde (23).

Um festzustellen, ob die EPL-Substanz die auf Grund ihrer biochemischen Bedeutung an sie geknüpften Erwartungen hinsichtlich des therapeutischen Erfolges auch wirklich erfüllt, liegt es nahe, herkömmliche und EPL-Therapie direkt miteinander zu vergleichen. In Bezug auf Lebererkrankungen hat bisher nur KAUTZSCH einen solchen Vergleich unternommen (15).

Er konnte zeigen, daß bei einer zusätzlich zur herkömmlichen Basistherapie (Lävulose, Vitamine, Wärme, Bettruhe, Diät) durchgeführten EPL-Zufuhr die akute Virushepatitis einen wesentlich schnelleren und damit günstigeren Heilungsverlauf aufweist. Es kam unter EPL-Behandlung zu einem rascheren Rückgang der mesenchymalen Reaktion, einer geringeren Bindegewebsneubildung und einer schnelleren Normalisierung des Serumbilirubins und der intrahepatischen Aktivität der alkalischen Phosphatase als bei der Vergleichsgruppe.

In dieser Arbeit soll nun ein ähnlicher Therapievergleich bei der chronisch aggressiven Hepatitis angestellt werden. Es muß von vornherein dazu bemerkt werden, daß bei dieser Form von Leberentzündung nicht wie bei der akuten Virushepatitis die völlige Ausheilung und histologische restitutio ad integrum als Erfolgskriterium angesehen werden kann, sondern die Remission des jeweiligen entzündlichen Schubes, die in der Mehrzahl der Fälle häufig nur vorübergehender Natur ist.

Therapievergleiche bei chronisch aggressiver Hepatitis.

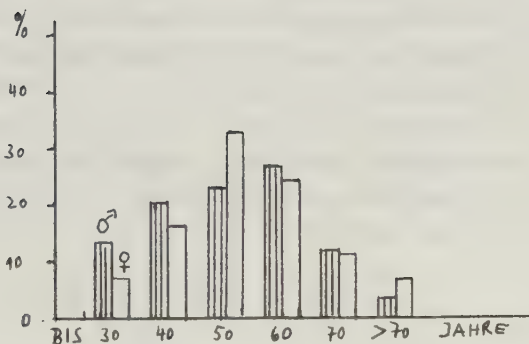
a) Patientengut

Zur Auswertung gelangten 193 stationär behandelte Patienten mit einer bioptisch verifizierten chronisch aggressiven Hepatitis. Die Biopsiepräparate wurden entweder durch Leberblindpunktion mit der Menghini-Nadel oder durch gezielte Leberpunktion anlässlich einer Laparoskopie gewonnen.

Von den 193 Patienten waren 106 männlichen, 87 weiblichen Geschlechts. Das Gesamtdurchschnittsalter betrug 52,6 Jahre; die Männer waren im Schnitt 51,1, die Frauen 54,5 Jahre alt.

Die Altersverteilung wird in der nachstehenden Abb. 1 graphisch dargestellt.

Abb. 1



Man erkennt, daß bei Männern die chronische Erkrankung meist in jüngeren Jahren beginnt als bei den Frauen, die einen ausgeprägten Häufigkeitsgipfel bei 50 Jahren aufweisen. Im höheren Alter läßt sich dagegen kaum ein Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit zwischen beiden Geschlechtern feststellen.

b) Klinik

Als Parameter für den klinischen Verlauf wurden herangezogen:

Serumbilirubinspiegel (Gesamtbilirubin) in mg%

SGOT- Aktivität in mU

SGPT- Aktivität in mU

Gammaglobulinspiegel im Serum in g%

Von den 193 untersuchten Patienten wiesen 4 (entsprechen 2,07 %) von Anfang an in allen oben angegebenen Parametern vollkommen normale Werte auf. Die folgende Tabelle 1 zeigt die prozentuale Verteilung der nach dem Grad der Normabweichung geordneten Befunde. Die letzte Spalte gibt die Zahl der Patienten in Prozenten der Gesamtzahl von 193 Patienten an.

Gesamtbilirubin

<u>im Serum:</u>	bis 1,0 mg%	20,75 % (n=40)
	bis 1,5 mg%	20,75 % (n=40)
	über 1,5 mg%	58,5 % (n=113)

SGOT

bis 15 mU	2,05 % (n=4)
bis 30 mU	6,25 % (n=12)
bis 100 mU	36,5 % (n=70)
über 100 mU	55,2 % (n=106)

SGPT

bis 15 mU	4,2 % (n=8)
bis 30 mU	12,1 % (n=23)
bis 100 mU	33,2 % (n=63)
über 100 mU	50,5 % (n=96)

<u>Gammaglobuline</u>	bis 1,5 g%	14,0 % (n=26)
	bis 2,0 g%	26,6 % (n=44)
	bis 2,5 g%	18,4 % (n=34)
	über 2,5 g%	44,0 % (n=82)

Am wichtigsten für die Praxis dürfte wohl die Feststellung sein, daß immerhin 41,5 % der Patienten keinen sichtbaren Ikterus aufweisen (Bilirubin i.S. bis 1,5 mg%). Diese Patienten werden meist von relativ uncharakteristischen Beschwerden wie unklare Oberbauchbeschwerden, Müdigkeit und Appetitverlust zum Arzt geführt. Erst die Bestimmung der Aktivität der Serumtransaminasen führt dann auf den Weg zur richtigen Diagnose, die aber grundsätzlich nur durch eine Biopsie gesichert werden kann.

Aus dem Untersuchungsgut verstarben 3 Patienten im Leberausfallskoma. Einer dieser Patienten hatte einen stark positiven LE-Zellbefund. Das LE-Zellphänomen wurde noch bei zwei anderen Fällen gefunden, die sich beide durch einen stark protrahierten Verlauf (über 6 Monate) des akuten entzündlichen Schubes sowie durch eine fast vollständige Therapieresistenz auszeichneten.

c) Behandlungsformen

Die für alle Behandlungsformen gleichsinnige Basis bestand aus Bettruhe, Diät, heißen Rollen, Pfefferminztee und Karlsbader Salz (nach KAUTZSCH (15)).

<u>Therapieform A</u>	Basis plus	Lävulose Vitamine B _{1,2,6,12} Vitamin C Vitamin E
<u>Therapieform B</u>	Basis plus	Lävulose Vitamine B _{1,2,6,12} Vitamin C Vitamin E EPL-Substanz
<u>Therapieform C</u>	Basis plus	Therapieform A Prednisolon
<u>Therapieform D</u>	Basis plus	Therapieform B Prednisolon

Die Therapieformen C und D blieben durchwegs schweren, protrahiert und stark progredient verlaufenden Fällen vorbehalten und können daher für den Therapievergleich als nicht relevant betrachtet werden. Ergebnisse aus diesen beiden Gruppen dienen lediglich zur Illustration des Unterschiedes zwischen "normalen" und "schweren" Verlaufsformen.

Lävulose, Vitamine und EPL-Substanz werden entweder oral oder in Form von intravenösen Infusionen verabreicht. Zwar bietet die Infusionstherapie nach Beobachtungen von KAUTZSCH (15) keine prinzipiellen Vorteile hinsichtlich des Therapieerfolges, doch lassen sich damit - gerade bei älteren Menschen - die Unsicherheitsfaktoren bezüglich der Resorption im Gastro-Intestinaltrakt weitgehend ausschalten.

d) Ergebnisse des Therapievergleiches

Vorbemerkungen zur Methodik:

Als Beginn des jeweiligen Schubes der chronisch aggressiven Hepatitis wurde das erste Auftreten von Oberbauchschmerzen, Absinken der Leistungsfähigkeit und - falls vorhanden - der Sklerenikterus festgelegt.

Als klinisch-chemische Normalwerte wurden angesehen:

Serumgesamtbilirubin unter 1,0 mg%

SGOT- Aktivität unter 16 mU

SGPT- Aktivität unter 16 mU

Gammaglobuline i.S. unter 1,5 g%

Sämtliche Patienten wurden im Laufe des entzündlichen Schubes ein- oder mehrmals biopsiert; die Registrierung erfolgte auf Lochkarten ohne Kenntnis der jeweiligen Behandlungsform.

1. Verteilung des Patientengutes (189 Patienten - die 4 Fälle mit von Anfang an normalen Werten nahmen nicht am Vergleich teil).

Therapieform	A	B*	C	D*
Zahl der Fälle	46	98	26	19

2. Der Effekt der verschiedenen Therapieformen wurde anhand der angeführten klinisch-chemischen Parameter vergleichend untersucht. Es wurde außerdem noch die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes für jede Therapieform ermittelt. (Tabelle 2).

* Therapieform unter gleichzeitiger Gabe von EPL-Substanz
(= B bzw. D)

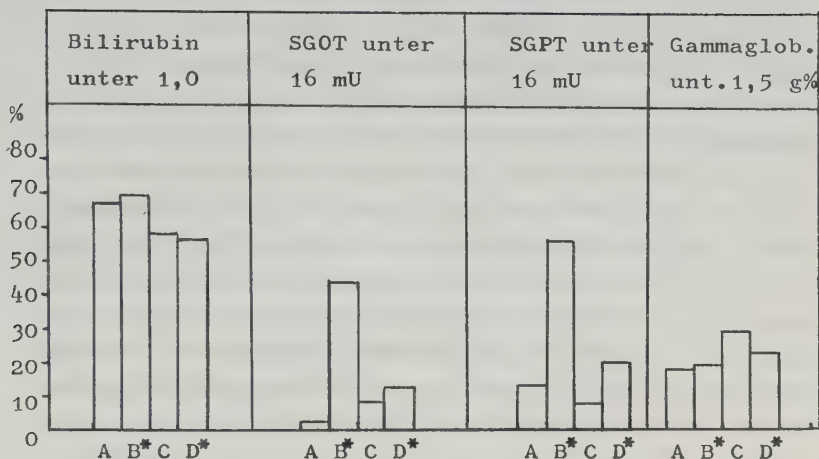
<u>Therapieform</u>	A	B*	C	D *
<u>Durchschnittl.</u>	männl. 55,3	44,5	96,2	95,1
<u>stat.Aufenthalt</u>	weibl. 58,0	51,5	91,0	111,5
<u>(Tage)</u>	gesamt 56,4	47,6	93,3	103,0

Tabelle 2

Es zeigt sich deutlich, daß unter der Therapieform B die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus fast 9 Tage kürzer ist als bei der EPL-freien Therapie A. Zwar sind diese Werte keine stichhaltigen objektiven Kriterien für den Erfolg einer Therapie, da die Entscheidung über die Entlassung eines Patienten im Ermessen des jeweiligen behandelnden Arztes liegt, doch dürfte ein so deutlicher Unterschied bei der relativ großen Zahl der untersuchten Fälle die Annahme einer beschleunigten und verbesserten Regenerationsfähigkeit der Leberzelle durch die EPL-Therapie bekräftigen.

Differenziertere Untersuchungen werden in der nächsten Gegenüberstellung durchgeführt. Hier wird die Normalisierungstendenz der einzelnen Parameter unter den verschiedenen Therapieformen untersucht (Abb. 2). Zur besseren Verdeutlichung wurde die graphische Darstellungsform gewählt. Die graphisch dargestellten Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der mit der jeweiligen Therapieform behandelten Patienten, abzüglich der Fälle, die - in den einzelnen Parametern - von Anfang an normale Werte aufwiesen.

Abb. 2

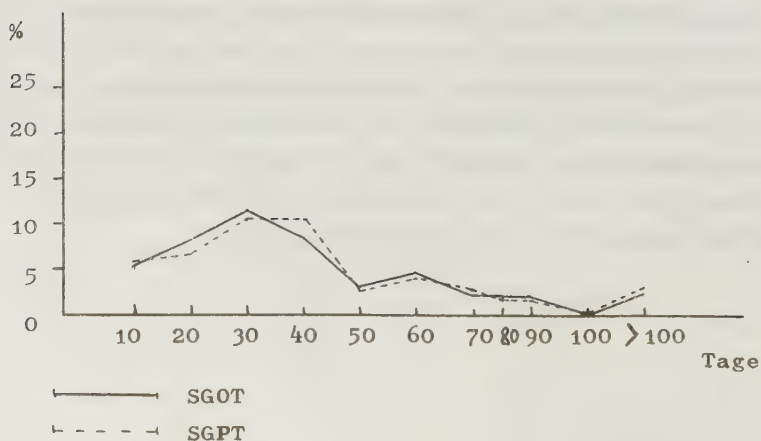


Die Prozentzahlen der Normalisierungen stellen sich bei den Behandlungsformen A und B (ohne Corticoide) sowie C und D (mit Corticoiden) relativ einheitlich dar in den Parametern Bilirubin und Gammaglobuline. Man erkennt, daß die pathologischen Bilirubinwerte der am leichtesten zu beeinflussende Faktor sind, während die Gammaglobulinerhöhung sich ohne Corticoidgabe nur in etwa 1/5 der Fälle zu den Normalwerten revertieren läßt. Den Corticoiden kann man hier wohl einen spezifischen Einfluß auf die Gammaglobulinsynthese nicht absprechen; ihre Anwendung wird daher in Fällen mit hartnäckig erhöhter Gammaglobulinfraktion letztlich nicht zu umgehen sein. Überraschend groß sind die Unterschiede der Normalisierungsquoten dagegen bei den Transaminasen.

Die Therapieform B übertrifft mit einer Erfolgsquote von 44,8 % bei der SGOT und 56,1 % bei der SGPT die hauptsächlich zu vergleichende Form A beträchtlich: das Fehlen der EPL-Substanz drückt sich in Normalisierungswerten von nur 2,17 % bei der SGOT (das entspricht einem Patienten von den 46 untersuchten) und 13 % bei der SGPT aus. Da die beiden Therapieformen A und B bis auf die EPL-Substanz gleichartig sind, kommt gerade im Vergleich der Transaminasen, die das Ausmaß des vorliegenden Leberzellschadens dokumentieren, die besondere Schutzwirkung der EPL-Substanz auf die Zellmembran des Hepatozyten sowie die Verbesserung seiner Stoffwechsellage zum Ausdruck: letztlich wird hier über Weiterleben oder Untergang der Leberzelle entschieden.

In der folgenden Abb. 3 wird dargestellt, wie lange Zeit die Serumtransaminasen benötigen, um wieder ihre Normalwerte zu erreichen. Ursprünglich war auch hier eine vergleichende Untersuchung geplant; wegen der geringen Anzahl der Normalisierungen in den Vergleichsgruppen war es jedoch nur bei der Therapieform B möglich, zusammenhängende Kurven zu konstruieren.

Abb. 3



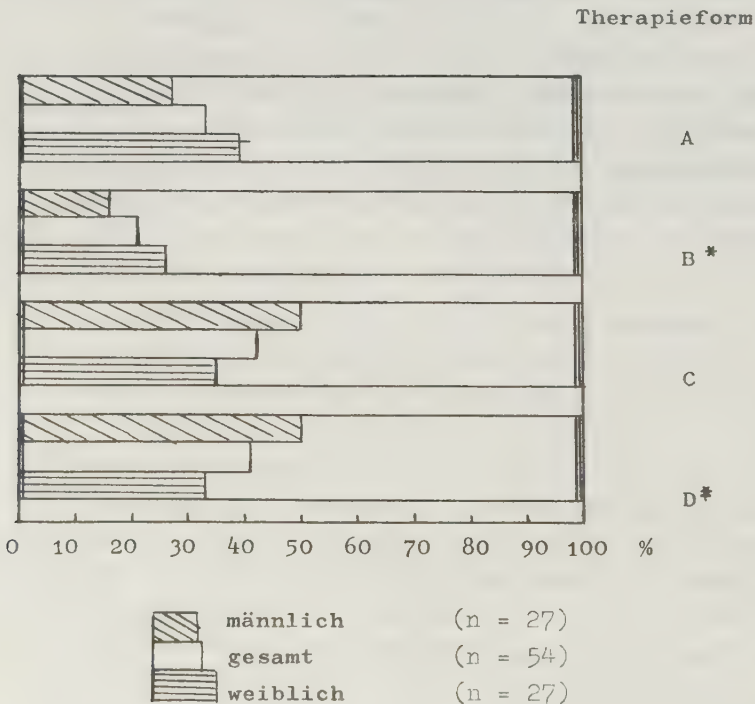
Die Abszisse in Abb. 3 stellt die seit Behandlungsbeginn bis zur Normalisierung verstrichenen Tage dar; in der Ordinate zeigt sich, wie die insgesamt stattgefundenen Normalisierungen sich prozentual auf verschiedene bis zum Erfolg notwendige Zeiträume verteilen. Man sieht, daß die meisten Normalisierungen sich innerhalb von 50 Tagen nach Therapiebeginn einstellen. Ein deutlicher Gipfel liegt zwischen 25 und 35 Tagen, wobei die SGPT eine gegenüber der SGOT leicht verlängerte Normalisierungsdauer aufweist, welcher letzterer Umstand seine Erklärung in der langsameren Eliminationsgeschwindigkeit der SGPT finden dürfte (29). Die Normalisierung innerhalb von 30 bis 50 Tagen kann wohl als typisch angesehen werden für eine mit EPL-Substanz behandelte chronisch aggressive Hepatitis mit gering - bis mittelgradiger Aktivität. Sobald die Remission des jeweiligen akut entzündlichen Schubes mehr Zeit beansprucht, ist die Prognose bedeutend schlechter; es muß eine starke Aktivität vorliegen, der Übergang in eine Leberzirrhose erscheint wahrscheinlicher.

Die Normalisierungsdauer des Serumbilirubins ist von der jeweiligen Behandlungsform fast völlig unabhängig und zeigt eine deutliche Anhäufung von Normalisierungen etwa 30 Tage nach Behandlungsbeginn. Dieses von der Therapie kaum abhängige Absinken des Bilirubinspiegels läßt zusammen mit der bereits erwähnten Tatsache, daß 41,5 % der Patienten keinen sichtbaren Ikterus (Serumbilirubin unter 1,5 mg%) aufweisen, den Schluß zu, daß das Verschwinden bzw. Nichtvorhandensein eines Ikterus nicht zur Beurteilung des Verlaufes und der Prognose

einer chronisch aggressiven Hepatitis geeignet erscheint.

Zum Abschluß dieses Therapievergleiches werden noch diejenigen Fälle excerptiert, bei denen sich während der gesamten stationären Behandlung sowohl hinsichtlich des klinischen Verlaufes als auch der laborchemischen Parameter keine nennenswerte Besserungstendenz erkennen ließ. In Abb. 4 werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen nach Geschlechtern und Behandlungsformen getrennt dargestellt. (Zahl der Fälle "ohne Erfolg": 54 Patienten von insgesamt 193).

Abb. 4



Auch in diesem Vergleich erweist sich die Überlegenheit der Therapieform B: mit einer gegenüber der, bis auf das Fehlen der EPL-Substanz identischen, Form A um 12 % geringeren Therapieversagerquote ist an der Wichtigkeit und Wirksamkeit der essentiellen Phospholipide im Leberstoffwechsel wohl kaum zu zweifeln.

Auffällig bei dieser Untersuchung ist der Unterschied in der Zahl der Therapieversager zwischen männlichen und weiblichen Kranken: unter den corticoidfreien Therapieformen A und B treten bei den Männern weniger Mißerfolge auf als bei den Frauen. Genau umgekehrt ist es, sobald ein Corticoidpräparat in die Behandlung eingeführt wird: die weiblichen Kranken sprechen auf Corticoide deutlich besser an als ihre männlichen Leidensgenossen. Es ist anzunehmen, daß der Hormonstoffwechsel eine große Rolle im Ablauf der chronisch aggressiven Hepatitis spielt und daß das Cortison offenbar im weiblichen Organismus seine Wirkung besser entfaltet als im männlichen. Eine eingehende Untersuchung dieses Sachverhaltes würde jedoch die Zielsetzung und Voraussetzungen dieser Arbeit übersteigen. Schließlich weist die vorstehende Vergleichsuntersuchung darauf hin, daß eine effiziente Behandlung der chronisch aggressiven Hepatitis nicht eingleisig erfolgen sollte. Die chronisch aggressive Hepatitis ist wie alle entzündlichen Lebererkrankungen eine bilaterale Störung, einerseits mit einer Reaktion am mesenchymalen Anteil der Leber, andererseits am parenchymalen Anteil. Die EPL-Substanz zeigt lediglich an letzterem eine therapeutische Wirkung.

V. Zusammenfassung

Es wurden an 193 Patienten mit bioptisch gesicherter chronisch aggressiver Hepatitis vier verschiedene Therapieformen im Hinblick auf ihre Wirksamkeit untersucht.

Grundlage der Therapie war die Form A; bei der Form B wurden zusätzlich essentielle Phospholipide, bei der Form C zusätzlich Corticoide, bei der Form D zusätzlich Corticoide und essentielle Phospholipide verabreicht.

Als klinisch-chemische Parameter wurden der Spiegel des Serumbilirubins, die Aktivität der SGOT und der SGPT sowie der Anteil der Gammaglobuline im Serum verwendet.

Es wurde festgestellt, daß 41,5 % der Patienten keinen sichtbaren Ikterus aufwiesen. Das Verhalten des Serumbilirubinspiegels erwies sich überdies als ungeeigneter Parameter für die Erfolgsbeurteilung einer Lebertherapie. 2,07 % der Patienten boten von Anfang an in allen Parametern völlig normale Werte.

Der Vergleich ist am aussagekräftigsten für die - auch zahlenstärksten - Gruppen A und B. Die mit Corticosteroiden behandelten Gruppen C und D wiesen von Beginn an einen schwereren Verlauf auf, der insgesamt wenig auf eine Therapie ansprach.

Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ist bei der Therapieform B am kürzesten. Die Patienten der Gruppe A mußten durchschnittlich 9 Tage länger stationär bleiben.

Das Bilirubin normalisiert sich unter den Therapieformen A und B in gleichem Maße und gleich schnell. Etwas zögernder ist die Normalisierung in den Gruppen C und D, entsprechend den schwereren Verlaufsformen.

Die Normalisierungstendenz der SGOT und SGPT ist nur bei der Therapieform B gut: 44,8 % Normalisierungen bei der SGOT, 56,1 % bei der SGPT. Bei den anderen Gruppen kommt es in keinem Fall zu einer Normalisierungsquote von mehr als 2 %.

Die pathologische Erhöhung der Gammaglobuline erweist sich als eine schwer zu beeinflussende Größe. Nur unter Behandlung mit Cortisonderivaten ist es möglich, eine Normalisierungsquote von 25 bis 30 % zu erreichen.

Die Serumtransaminasen normalisieren sich unter der Therapieform B nach etwa 30 bis 50 Tagen. Wenn bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Reversion zu den Normalwerten aufgetreten ist, muß mit einer schweren, protrahierten und stärker aktiven Verlaufsform gerechnet werden.

Unter der Therapieform B ergeben sich die wenigsten therapeutischen Mißerfolge. Auffällig ist, daß bei den corticoidfreien Gruppen A und B die Männer weniger Therapieversager aufweisen als die Frauen. Sobald jedoch Corticoide in die Therapie eingeführt werden, sieht man bei den Männern mehr erfolglos therapierte Fälle als bei den Frauen. Es scheint, daß hierbei hormonelle Stoffwechselmechanismen den klinischen Verlauf und das Ansprechen auf Corticosteroide beeinflussen.

Entsprechend dem pathophysiologischen Mechanismus der unkomplizierten chronisch aggressiven Hepatitis und der Wirkung der essentiellen Phospholipide auf die Grenzstrukturen des Hepatozyten und der Mitochondrien ließ sich im klinischen Therapievergleich nachweisen, daß die Behandlung mit essentiellen Phospholipiden bei der unkomplizierten chronisch aggressiven Hepatitis ein gegenüber anderen Behandlungsformen eindeutig besseres Ergebnis zeitigte.

Literaturverzeichnis

1. Altschule, M.A., D.R. Gilligan: Chronic latent hepatitis, following catarrhal jaundice. New Engl. Med. 231(1944) 315
2. Zit. nach E. Kautzsch: Therapievergleiche bei akuter hepatitis epidemica. Med. Klin. 35(1965) 1401
3. Byers, S., M. Friedman: Effects of intravenous lecithin inf. on the aortic cholesterol deposition. J. Lipid Res. 1(1960) 343
4. Chalmers, T.C. et al.: Treatment of acute infectious hepatitis. J. clin. Invest., 34(1955) 1163
5. Debray, Ch., J.A. Paolaggi et J.B. Paolaggi: L'hepatite lupoides existe. Sem. hop. Paris 41(1965) 1079
6. Elster, K. und D. Weichmann: D. Beurteilung v. Leberpunktaten unter Berücksichtigung d. Abgrenzung einer chron. Hepatitis vom Phasenbild der abklingenden hepatitis. Acta hepato-splenologica (Stuttgart) 9(1962) 263
7. Groote, J. de, V. Desmet et J. vandenbroeke: La ponction-biopsie dans l'hepatite chronique; Correlations avec la clinique et les tests fonctionels hepatiques. Acta gastroent. belgiques 24(1961) 658
8. Gros, H. und W. Herzog: Die chron. Hepatitis. Münchn. med. Wochenschr. 20(1963) 105
9. Harders, H. und W. Dölle: Das Syndrom der lupoiden Hepatitis. Gastroenterologia Basel 100(1963) 220
10. Joske, R.A. und W.E. King: The LE-cell-phenomenon in active chronic viral hepatitis. Lancet 2(1955) 477

11. Kalk, H. Die chron. Verlaufsform der Hepatitis epidemica in ihrer Beziehung zu ihren anatomischen Grundlagen. Dt. med. Wochenschr. 72(1947)308
12. Kalk, H. und E. Wildhirt: Probleme der chron. Hepatitis Internist (Berlin) 1(1960) 141
13. Kautzsch, E. Akute Leberkrankheiten. Therapiewoche 11(1961), 420
14. Kautzsch, E.: Beurteilung und Behandlung der Leberverfettung. Med. Monatsschrift 16(1962) 242
15. Kautzsch, E.: Therapievergleiche bei akuter Hepatitis epidemica. med. Klinik 35(1965) 1401
16. Kommerell, L.: Vortrag zur 18. Dt. Therapiewoche, Karlsruhe. med. Welt(1961)324
17. Mackay, J. R., L. I. Taft and D. C. Cowling: Lupoid hepatitis. Lancet 1956 II, 1323
18. Mackay, J. R., Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. Lancet 1959 II, 65
19. Mackay, J. R.; S. Weisen, B. Unger: Treatment of active chronic hepatitis and lupoid hepatitis with 6-mercaptopurine and azathioprine. Lancet II (1964)899.
20. Magyar, J.: zur Frage der chronischen Hepatitis. Z. ges. inn. Medizin 10(1955)1063
21. Neumayr, A. Problems of the hepatic circulation in health and disease. Gastroenterology 47(1964)343
22. Petrushka, E.: Metabolic activities of phospholipids. Canadian J. Biochem. and Physiolog. 37(1955)989
23. Petzold, H., E. Rosam: Der Einfluß von essentiellen Phospholipiden auf die Äthioninschädigung der Rattenleber. Dt. Zeitschr. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. 3(1963)146

24. Popper, H. und F. Scheffner: Response of the liver to injury. Progress in liver diseases (1961)
25. Ricktsel, W. A., R. A. Keltsch, A. R. Taylor, J. D. Boggs, I. W. MacLean jr.: Zit. nach E. Kautzsch (siehe Nr. 15)
26. Schmid, Martin: Die chron. Hepatitis. 1966 Springer-Verlag Heidelb., Berlin, N. Y.: S. 3
27. wie Nr. 26, Seite 7
28. wie Nr. 26, Seite 18
29. Schmidt, E., in F. W. Schmidt, Praktische Enzymologie, Verl. H. Huber, Bern 1968, S. 93
30. Volwiler, W. J., J. A. Elliott: Late Manifestations of epidemic infectious hepatitis. New Engl. Med. 231 (1944) 315
31. Wepler, W.: Die posthepatitische Leberzirrhose. Gastroenterologia (Basel) Suppl. 95, 30 (1961)

An dieser Stelle darf ich mich recht herzlich bei Herrn Dr.med. E.Kautzsch, Chefarzt der medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Oberföhring, bedanken. Durch die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Unterlagen, durch liebevolle Durchsicht der Arbeit und nicht zuletzt durch seine große Geduld hat er die Abfassung der vorliegenden Arbeit ermöglicht.

Lebenslauf

Am 30.7.46 wurde ich in München als Sohn des spanischen Arztes Dr. Ismael Fernandez und seiner deutschen Ehefrau Dr.med.Anneliese, geb.Mayer, geboren. Nach vier Jahren Volksschule besuchte ich 1956 bis 1965 das Alte Realgymnasium in München-Schwabing, wo ich 1965 das Abitur bestand. Im Wintersemester 65/66 begann ich an der Ludwigs-Maximiliansuniversität München mit dem Studium der Humanmedizin, wo ich 1968 das Physikum bestand und am 14.2.72 das Studium mit dem Staatsexamen abschloß.

